

PCT/FR 2004/000180

- 5 FEV. 2004



REÇU 26 AVR. 2004

OMPI PCT

10154254A

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

SIEGE  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03



## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e R / 210502

REMISSÉ DES PIÈCES DATE LIEU		Réservé à l'INPI 27 JAN 2003 75 INPI PARIS 0300853		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		27 JAN. 2003			
Vos références pour ce dossier ( facultatif ) BFF020386 - CDo/MAt					
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes			
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date		<input type="text"/>
		N°	Date		<input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N°	Date		<input type="text"/>
		N°	Date		<input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)					
IMPLANT INJECTABLE A BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANÉES ET CICATRICES, ET SA PRÉPARATION					
4 DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
5 DEMANDEUR (cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input checked="" type="checkbox"/> Personne physique			
Nom ou dénomination sociale		ASIUS			
Prénoms		Jérôme			
Forme juridique					
N° SIREN		<input type="text"/>			
Code APE-NAF		<input type="text"/>			
Domicile ou siège	Rue	Le mas neuf - Les campagnes - Route de Saint Aunès			
	Code postal et ville	31413 MAUGUIO			
	Pays	FRANCE			
Nationalité		Française			
N° de téléphone ( facultatif )		N° de télécopie ( facultatif )			
Adresse électronique ( facultatif )		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

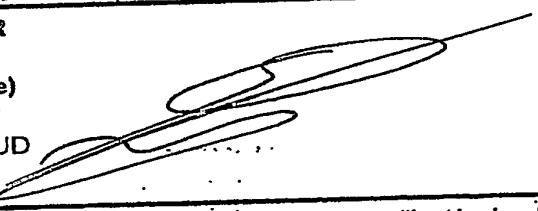
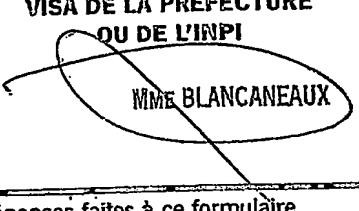
BR2

REMISSÉ DES PIÈGES  
27 JAN 2003  
DATE 75 INPI PARIS  
LIEU 0300853

Réserve à l'INPI

N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		CABINET PLASSERAUD	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	84, rue d'Amsterdam	
	Code postal et ville	75 10 09 PARIS	
	Pays		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Clarisse DORESSAMY CABINET PLASSERAUD CPI n° 02-0600		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI   MM ME BLANCANEAUX	

IMPLANT INJECTABLE À BASE DE CÉRAMIQUE POUR LE COMBLEMENT  
DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANÉES ET CICATRICES, ET SA  
PREPARATION

5 L'invention concerne un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, destiné à être utilisé chez l'homme ou l'animal en chirurgie réparatrice ou plastique ou en dermatologie esthétique pour le comblement des rides, ridules, 10 dépressions cutanées, et cicatrices, y compris le comblement des défauts cutanés secondaires à la prise d'un traitement pouvant entraîner une lipodystrophie se caractérisant le plus souvent par une lipoatrophie faciale.

15 Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits ont été utilisés. Chaque produit présente des avantages et des inconvénients.

• Les huiles de silicone interdites en injections étaient faciles à utiliser. Cependant, il a été constaté, 20 après injection, la migration de gouttelettes de silicone dans les tissus situés en dessous du point d'injection, par simple gravité. La silicone mal utilisée ou utilisée en grande quantité a été la cause de siliconome, et même de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas 25 biodégradable.

• La pâte de Téflon® est une suspension de microparticules de polytetrafluoréthylène (diamètre de 10 à 100 µm,) dans de la glycérine. Ce produit, dans de nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères et chroniques et a du être retiré au bout de quelques mois des tissus dermiques et sous dermiques pour la plupart des patients. Il a été également prouvé que des 30

petites microparticules de polytetrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.

• Les suspensions de collagène ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Très longtemps, le collagène est resté leader dans ces indications car il était quasiment le seul produit utilisé et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du vieillissement cutané. Il a été noté quelques cas de réactions allergiques chez environ 3% des patients. La résorption du collagène se situe en moyenne chez la plupart des patients entre 3 et 5 mois, ce qui nécessite plusieurs injections par an afin d'avoir une certaine efficacité. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.

• Les prélèvements biologiques du patient lui-même. L'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines. Un autre système consistait à ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants et le produit est d'origine animale.

• L'acide hyaluronique utilisé dans la plupart des formes pharmaceutiques ou dans la plupart des dispositifs médicaux se présente sous la forme d'un gel de hyaluronate de sodium. Il est très utilisé grâce à sa facilité d'injection et sa sécurité d'emploi, et il présente une bonne alternative de par sa biocompatibilité et son absence de toxicité. Ces gels de hyaluronate de sodium sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant, leur biorésorbabilité rapide

(variant typiquement entre 4 et 6 mois) peut décevoir certains utilisateurs dans le domaine du comblement des rides ou dépressions cutanées, car les injections doivent être répétées à intervalles proches et réguliers.

5 • Les bioplastiques sont des microparticules de silicium polymérisées (diamètre 70 à 140 µ) dispersées dans de la polyvinylpyrrolidone. On a pu noter des réactions de rejet.

10 • Les microsphères de polyméthylméthacrylate (PMMA) de diamètre 20 à 40 µ en suspension soit dans une solution de gélatine, soit dans une solution de collagène, soit dans une solution d'acide hyaluronique. Le PMMA n'est pas biodégradable, bien que largement utilisé dans le domaine de l'ophtalmologie sous forme 15 d'implant intra-oculaire. Dans le domaine de la dermato-esthétique, on ne dispose pas d'un recul suffisant pour savoir ce que cet implant donne après cinq ou six ans d'implantation intradermique. Par ailleurs, lorsque le vecteur est une solution de collagène (d'origine bovine), 20 on a pu éprouver 3% de cas d'allergie.

• Les microparticules d'acide poly-lactique (PLA) de forme polymorphe et de diamètre de 40 à 63 µm en suspension dans de la carmellose sodique. Le produit commercialisé sous le nom de NEWFILL® représente un 25 progrès intéressant dans la mesure où il permet une efficacité de traitement dans une durée assez longue en limitant les séances d'injection. Le polymère utilisé est un L PLA 100 (forme cristalline du PLA 100 % lévogyre) impliquant une cinétique de résorption extrêmement lente 30 (au delà de 5 ans). On peut cependant redouter la persistance de cristaux de PLA dans les tissus pouvant, dans certains cas, entraîner à long terme des réactions

inflammatoires chroniques lors d'injections itératives. L'utilisation de CMC (dérivé cellulosique) peut d'une part être à l'origine de réactions allergiques, et d'autre part l'organisme ne possède pas de système enzymatique capables de dégrader la cellulose. De plus, une reconstitution extemporanée, une agitation énergique pour homogénéisation avant son utilisation, la mauvaise seringabilité du produit, limitent son utilisation et rebutent un grand nombre d'utilisateurs. On commence à 5 répertorier des cas de granulomes à deux ans ainsi que 10 des nodules kystiques nécessitant dans la plupart des cas une exérèse.

Le but de la présente invention est de remédier aux inconvenients des produits connus existants sur le 15 marché, et en particulier l'utilisation de produits d'origine animale et plus particulièrement bovine, l'obligation d'injection régulières (tous les quelques mois), la manifestation de réactions allergiques, et la difficulté d'une injection simple à opérer.

20 Pour cela, l'invention fait appel à un composé de céramique résorbable choisi pour son innocuité et déjà utilisé largement dans le domaine médical, plus particulièrement dans le domaine des implants de tissus osseux.

25 On connaît déjà la famille de brevets et/ou demandes de brevet dont le brevet EP-B1-0.627.899, qui décrit une composition d'implant injectable comprenant une matrice céramique biocompatible présente dans un support fluide pharmaceutiquement acceptable choisi dans 30 le groupe consistant en un milieu aqueux tamponné, des polymères organiques biocompatibles qui se dissiperont à partir d'un site d'injection dans un tissu, et leurs

mélanges, dans laquelle la matrice céramique comprend des particules ayant une distribution des dimensions comprise dans l'intervalle de 50  $\mu\text{m}$  à 250  $\mu\text{m}$ . L'implant dudit brevet vise à combler les cavités fibreuses, 5 principalement à proximité de tissu osseux ou de tissu dur. S'il est mentionné que l'implant décrit peut être injecté dans des tissus mous, avec des aiguilles de gauge supérieure à 20, de préférence supérieure à 22, il est par contre (et contradictoirement) aussi indiqué que de 10 préférence, cette injection qui doit aider la croissance de tissus doit se faire avec une aiguille de gauge de 20 ou moins, et auprès d'os ou de cartilage dans le but d'une réparation nasale ou d'une réparation de sphincter. D'autre part, il est bien spécifié que la taille des 15 céramiques, de 50  $\mu\text{m}$  à 250  $\mu\text{m}$ , de préférence de 100  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$ , doit permettre l'injection par des aiguilles fines. Au dessous d'une taille de 50  $\mu\text{m}$ , il est indiqué que les particules de céramique auront l'inconvénient d'être soumises à un phagocytage trop important. Au 20 dessus de 200  $\mu\text{m}$ , il est indiqué que les particules seront trop difficilement injectables. Dans l'exemple de réalisation, les implants injectés, et analysés, comprennent de l'hydroxyapatite (HA) mélangée à du collagène. Ils présentent tous un début de calcification. 25 Aucun exemple ne comprend de la céramique seule. En effet il est bien précisé dans le préambule du brevet que le collagène agit pour les comblements sous la surface de la peau, tandis que les particules de céramique sont destinées aux réparations à proximité des os et des 30 cartilages. Or la présence de collagène n'est pas souhaité, ainsi qu'il a été explicité plus haut.

L'implant injectable implantable selon l'invention pallie les inconvénients de l'art antérieur. Il permet en particulier de combler les rides, ridules, cicatrices ou dépressions cutanées par un produit simple 5 et efficace, à biorésorbabilité pratiquement totale.

L'invention concerne donc un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au 10 moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm.

Par implant, on entend selon l'invention aussi bien une composition destinée à être implantée qu'une composition qui a été implantée dans le corps humain ou 15 animal. Par fluide vecteur, on entend selon l'invention un composé qui véhicule le composé de céramique, et qui est sous forme fluide. Le terme fluide comprend ici aussi un gel par exemple viscoélastique. On entend par gel une structure physique tridimensionnelle ayant des propriétés 20 viscosifiantes, rhéologiques et thixotropiques. Par tissu fibreux, on entend un espace sous-cutané de nature essentiellement fibreuse, et apte à être rempli par des fibres. Par sous-cutanée on entend hypodermique, donc sous le derme. Par intradermique on entend dans 25 l'épaisseur du derme. Par en suspension, on entend l'état d'une poudre dispersée dans un fluide et non soluble dans ledit fluide.

De préférence, l'implant selon l'invention consiste essentiellement en au moins un implant 30 injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans

au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm. De façon encore plus préférée, l'implant selon l'invention consiste en au moins un implant injectable par voie sous-cutanée ou 5 intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm.

10 La taille des microparticules est une taille moyenne, mesurée par tamisage (typiquement par une méthode par aspiration et vibration à l'aide de tamis normalisé selon l'AFNOR) ou par granulométrie laser. Les pourcentages d'erreurs sont approximativement et 15 généralement de l'ordre d'environ 10% par tamisage et d'environ 2% par granulométrie laser. De préférence, les microparticules ont généralement une taille comprise entre 10 et 45 µm. De façon encore plus préférée, les microparticules ont une taille de 15 à 40 µm.

20 Toute forme de microparticules entre dans le cadre de la présente invention. Selon une variante, les microparticules peuvent être sensiblement des microsphères.

25 Selon l'invention, on entend par microparticules des microparticules enrobées ou non par un excipient biocompatible et connu de l'homme du métier.

30 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, les microparticules de composé de céramique sont généralement résorbables (ou pratiquement résorbables), une fois l'implantation effectuée dans le tissu fibreux, dans un délai de 2 à 36 mois, de préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus

préférée de 4 à 18 mois. On parle alors de céramique résorbable. Bien entendu le fluide vecteur est choisi tel qu'il soit compatible avec les propriétés de résorbabilité du composé de céramique. Dans tous les cas 5 on veillera généralement, selon l'invention, à éviter les vecteurs d'origine animale tel que le collagène bovin.

Ainsi, selon l'invention, les microparticules de céramique résorbables sont une matière ni organique ni métallique ayant généralement subi un traitement de 10 cuisson. L'implantation de l'implant injectable dans l'organisme a essentiellement pour but de faire apparaître un tissu de nouvelles fibres de collagène, apparition généralement qualifiée de néo-collagénèse, responsable du comblement de la ridule ou de la 15 dépression cutanée. La démarche suivie est de faire démarrer le mécanisme, c'est-à-dire la synthèse de nouvelles fibres de collagène, mais sans pour autant que l'implant subsiste trop longtemps dans l'organisme. En effet, tout corps étranger implanté induit une réaction 20 inflammatoire à corps étranger non spécifique qui dans cette indication est recherchée à moyen terme. Le choix d'un composé de céramique présentant une durée de résorbabilité telle que définie ci-dessus permet avantageusement d'allier le maximum d'efficacité avec un 25 minimum de risques.

En effet, aucun implant non résorbable ne paraît généralement souhaitable. Ainsi, avantageusement selon l'invention, le composé de céramique qui constitue une phase minérale se dégrade ou se solubilise 30 pratiquement totalement après injection sous-cutanée ou intradermique puis est pratiquement totalement éliminé de l'organisme par les processus naturels.

En outre, l'implant selon l'invention allie avantageusement la commodité d'emploi, la seringabilité du produit, la résorbabilité en un temps contrôlé du vecteur comme du composé de céramique, l'absence 5 d'allergénicité du produit (par absence de composé d'origine animale), qui rend tout test préalable inutile.

Selon l'invention, le composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de 0,5 m<sup>2</sup>/g à 100 m<sup>2</sup>/g, de préférence de 2 m<sup>2</sup>/g à 27 m<sup>2</sup>/g. La surface 10 spécifique est généralement mesurée par la méthode BET.

Selon l'invention, le composé de céramique comprend généralement au moins un sel de calcium choisi dans le groupe formé par les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium.

15 De préférence, le composé de céramique comprend au moins un phosphate de calcium.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, ledit composé de céramique comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par l'hydroxyapatite 20 (HAP), le phosphate tricalcique ( $\beta$ PTC) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du  $\beta$ PTC en proportion variable.

L'hydroxyapatite (HAP), de formule générale Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> est le plus proche des cristaux d'apatite 25 biologique. Le rapport atomique Ca/P (1,67) est généralement inférieur à celui de l'os. Le phosphate tricalcique ( $\beta$  PTC) est de formule Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Le rapport Ca/P est généralement de 1,5. Les produits biphasés (BPC) associent dans un rapport variable de l'HAP et du  $\beta$ PTC. 30 Il est à noter que la préparation de ces produits fait généralement intervenir de nombreuses variables qui conditionnent leur comportement biologique : composition

élémentaire, nature des phases minérales, micro et macroporosité, présence d'impuretés.

Dans ce mode de réalisation particulièrement préféré selon l'invention, le composé de céramique selon 5 l'invention est bioactif, et a donc des échanges chimiques avec les tissus vivants. Après implantation par injection, le composé est généralement le siège d'une dissolution extracellulaire et d'une dégradation 10 d'origine cellulaire, dépendant de la structure chimique (HAP,  $\beta$ PTC, BCP) physique (pores du matériau), et de l'environnement du matériau. Les fluides biologiques, dont le fluide vecteur, occupant les micropores du composé de céramique s'enrichissent en calcium. La résorption de l'implant selon l'invention ne doit 15 généralement pas être trop rapide pour permettre une réaction inflammatoire à corps étranger non spécifique responsable de la synthèse de nouvelle fibres de collagène. L'HAP est très peu soluble et son taux de dégradation est généralement très bas *in vivo*, mais varie 20 en fonction du pH. Le  $\beta$ PTC est beaucoup plus soluble et présente généralement une dégradation *in vivo* importante. Les produits biphasés ont des propriétés qui varient en fonction de rapport entre HAP et  $\beta$ PTC. Le résultat de l'implantation dépend donc le plus souvent de la 25 cinétique de colonisation et de résorption, qui est généralement conditionnée par les caractères chimiques et physico-chimiques de l'implant injectable selon l'invention ; avantageusement, ces critères sont contrôlés grâce à la nature de l'implant selon 30 l'invention.

Le fluide vecteur présente généralement une résorbabilité limitée, typiquement d'environ un à environ quatre mois.

De préférence, le fluide vecteur est un gel  
5 biocompatible.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le fluide vecteur comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par les dérivés cellulosiques tels que CMC (Carboxy Méthyl Cellulose),  
10 HPMC (Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose), HPC (Hydroxy Propyl Cellulose) et les glycosaminoglycanes tel que le hyaluronate de sodium. De préférence le fluide vecteur est un gel comprenant au moins un élément choisi dans la famille des glycosaminoglycanes tel que l'acide  
15 hyaluronique ou un de ses sels, plus ou moins visqueux.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le fluide vecteur comprend de l'acide hyaluronique de masse moléculaire supérieure à un million de daltons, de préférence de un million à cinq millions  
20 de daltons.

L'implant selon l'invention se présente sous la forme de microparticules, éventuellement sous forme de microsphères, en suspension dans un fluide vecteur véhiculant lesdites microparticules. Ces microparticules doivent avoir un diamètre supérieur à 10 µm, afin d'éviter une phagocytose rapide ou immédiate par les macrophages. Elles doivent avoir un diamètre inférieur à 45 µm, de façon à pouvoir être injectées par une aiguille très fine (typiquement de gauge 25 à gauge 30).  
25 Avantageusement et selon l'invention, le fluide vecteur est choisi pour présenter une viscosité intrinsèque suffisante pour être injecté à travers une aiguille de  
30

gauge 25 à 30, par exemple de 1500 à 4000 m<sup>3</sup>/kg à 25°C, et pour maintenir de façon homogène la phase minérale qu'est le composé de céramique en suspension dans la phase fluide qu'est le fluide vecteur.

5        Le composé de céramique selon l'invention peut être préparé selon tout procédé connu de l'homme du métier. Deux types de procédés peuvent être distingués, selon que le composé de céramique est d'origine synthétique ou naturelle (biologique). La préparation du  
10      premier type de procédé, pour le composé de céramique d'origine synthétique, est telle que décrite ci-après. Les produits de base sont préparés par synthèse chimique et se présentent sous forme de poudre. La mise en forme pour l'utilisation en injection sous-cutanée ou  
15      intradermique (porosité et forme) nécessite différentes opérations après calcination, à température généralement inférieure à 900°C. Ainsi, la poudre peut être compactée sous pression puis chauffée, à température généralement de 1100 à 1500°C, ce qui produit au moins partiellement  
20      un frittage des constituants de la poudre. Il y a alors fusion desdits constituants, puis agglomération de microcristaux qui se forment au refroidissement et restent soudés. Les interstices entre ces microcristaux déterminent une microporosité, c'est-à-dire une taille de  
25      microparticules au moins partiellement de taille généralement inférieure à 5 µm. La microporosité dépend à la fois de la pression et de la température. L'addition à la poudre par exemple de billes de naphtalène peut avantageusement créer une macroporosité, c'est-à-dire une  
30      taille de microparticules au moins partiellement supérieure généralement à 100 µm. Le diamètre des

macropores est déterminé par le diamètre desdites billes, qui se subliment à haute température.

En ce qui concerne la préparation du second type de procédé, pour le composé de céramique d'origine naturelle, elle est généralement telle que explicité ci-dessus pour le premier type de préparation, c'est-à-dire selon un traitement thermique identique, mais à partir de structures biologiques le plus souvent phospho-calciques poreuses pré-existantes (corail, os). Ledit traitement thermique détruit les éléments organiques et provoque une céramisation de la trame phospho-calcique.

La caractérisation physico-chimique du composé de céramique selon l'invention est généralement telle que connue de l'homme du métier. Elle peut être effectuée par analyse élémentaire, par exemple par dosage (du calcium (Ca), du phosphore (P), et du ou des éléments traces,), par recherche du ou des éléments lourds éventuellement présents (pollution) et/ou par détermination du rapport Ca/P. Elle peut être aussi effectuée, en complément ou non de l'analyse élémentaire, par diffraction aux rayons X par exemple par détermination des phases minérales (HAP,  $\beta$ PTC),

Par détermination de la cristallinité (taille, forme des cristaux), et/ou par recherche de défauts cristallins. Elle peut être aussi effectuée, en complément ou non de l'analyse élémentaire et/ou de la diffraction aux rayons X, par spectrométrie infra-rouge, par exemple par détermination de groupes fonctionnels (carbonates, présence d'eau, composants organiques, substitutions ioniques...), par détermination de structure (détermination des états de surfaces, de la micro et macroporosité).

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un implant injectable selon l'invention, comprenant les étapes suivantes :

5 - on prépare dans une étape préalable un composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm, par exemple par synthèse (telle qu'expliquée précédemment) puis broyage et tamisage d'un composé de microparticules de taille supérieure,

10 - on prépare dans une autre étape, indépendamment de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur,

15 - on introduit ensuite le composé de céramique de l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène, typiquement par utilisation d'un moyen d'homogénéisation de type mélangeur.

20 Par solution d'un fluide vecteur on entend selon l'invention un mélange d'un fluide vecteur éventuellement dans un solvant, de préférence aqueux.

25 L'implant injectable selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément.

L'invention concerne aussi un kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant selon l'invention tel qu'il comprend au moins un composé de céramique biocompatible et au moins un fluide vecteur.

30 Le kit selon l'invention comprend généralement dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le vecteur, et permet ainsi lors de

son utilisation la reconstitution de l'implant injectable selon l'invention.

L'invention concerne l'utilisation d'un implant injectable selon l'invention pour le comblement des 5 rides, ridules, dépressions cutanées et cicatrices du corps humain ou animal. Une telle utilisation se situe donc principalement dans le domaine de la chirurgie réparatrice ou plastique, ou dans le domaine de la dermatologie esthétique.

10

Exemples

Quelques exemples de compositions d'implants injectables selon l'invention sont donnés ci-après.

15

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 1 million de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du  $\beta$ PTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu\text{m}$ , que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu\text{m}$ .

25

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 1,5 million de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du  $\beta$ PTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu\text{m}$ , que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu\text{m}$ .

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du  $\beta$ PTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu\text{m}$ , que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu\text{m}$ .

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2,5 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du  $\beta$ PTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu\text{m}$ , que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu\text{m}$ .

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 3 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du  $\beta$ PTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu\text{m}$ , que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu\text{m}$ .

REVENDICATIONS

1. Implant injectable par voie sous-cutanée ou  
5 intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm.

10 2. Implant injectable selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de 0,5 m<sup>2</sup>/g à 100 m<sup>2</sup>/g, de préférence de 2 m<sup>2</sup>/g à 27 m<sup>2</sup>/g.

15 3. Implant injectable selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que les microparticules sont résorbables, une fois l'implantation effectuée dans le tissu fibreux, dans un délai de 2 à 36 mois, de préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus préférée de 4 à 18 mois.

20 4. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé de céramique comprend au moins un sel de calcium choisi dans le groupe formé par les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium.

25 5. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit composé de céramique comprend au moins un phosphate de calcium.

30 6. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que ledit composé de céramique comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par l'hydroxyapatite (HAP), le phosphate

tricalcique ( $\beta$ PTC) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du  $\beta$ PTC en proportion variable.

7. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les microparticules ont une taille comprise entre 10 et 45  $\mu\text{m}$ .

8. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les microparticules ont une taille de 15 à 40  $\mu\text{m}$ .

10 9. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le fluide vecteur comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par les dérivés cellulaires et les glycosaminoglycans.

15 10. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le fluide vecteur est un gel comprenant au moins un élément choisi dans la famille des glycosaminoglycans.

20 11. Implant injectable selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le fluide vecteur est un gel d'acide hyaluronique ou d'un de ses sels.

25 12. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que ledit fluide vecteur comprend de l'acide hyaluronique de masse moléculaire supérieure à un million de daltons.

13. Implant injectable selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la masse moléculaire de l'acide hyaluronique est de un million à cinq millions de daltons.

30 14. Procédé de préparation d'un implant injectable selon l'une des revendications 1 à 13, comprenant les étapes suivantes :

- on prépare dans une étape préalable un composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 µm,

5 - on prépare dans une autre étape, indépendamment de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur,

10 - on introduit ensuite le composé de céramique de l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène.

15. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 13 se présentant sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer.

16. Kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant injectable selon l'une des revendications 1 à 13 comprenant dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le fluide vecteur.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

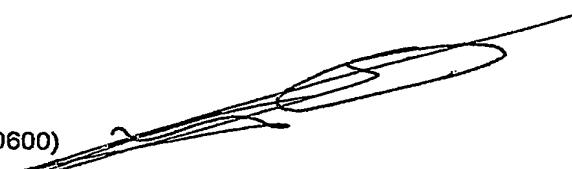
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1./1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ V7 / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF020386 - CDo/MAt																				
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0300813																				
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																					
IMPLANT INJECTABLE A BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANÉES ET CICATRICES, ET SA PRÉPARATION																					
LE(S) DEMANDEUR(S) :																					
ASIUS Jérôme																					
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :																					
<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td colspan="2">Nom</td> <td>ASIUS</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Jérôme</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> <td>Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> <td>[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>			1	Nom		ASIUS		Prénoms		Jérôme	Adresse	Rue		Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès	Code postal et ville		[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO	Société d'appartenance (facultatif)			
1	Nom		ASIUS																		
	Prénoms		Jérôme																		
Adresse	Rue		Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès																		
	Code postal et ville		[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO																		
Société d'appartenance (facultatif)																					
<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td colspan="2">Nom</td> <td>ASIUS</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Bénédicte</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> <td>Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> <td>[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>			2	Nom		ASIUS		Prénoms		Bénédicte	Adresse	Rue		Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès	Code postal et ville		[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO	Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom		ASIUS																		
	Prénoms		Bénédicte																		
Adresse	Rue		Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès																		
	Code postal et ville		[3] [4] [1] [3] [0] MAUGUIO																		
Société d'appartenance (facultatif)																					
<table border="1"> <tr> <td>3</td> <td colspan="2">Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Prénoms</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> <td>[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>			3	Nom				Prénoms			Adresse	Rue			Code postal et ville		[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom																				
	Prénoms																				
Adresse	Rue																				
	Code postal et ville		[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]																		
Société d'appartenance (facultatif)																					
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.																					
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b>																					
 Paris, le 27 janvier 2003 Clarisse DORESSAMY (CPI N° 02-0600)																					

PCT/FR2004/000180

